

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22955 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/56,
A61P 11/02

Radebeul (DE) ~~ENGEL~~, Jürgen [DE/DE]; Erlenweg 3,
63755 Alzenau (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09391

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR,
KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
TR, UA, US, UZ, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 234.3 30. September 1999 (30.09.1999) DE

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 17. Mai 2001

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SZELENYI, Istvan
[DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). MARX,
Degenhard [DE/DE]; Gradsteg 16, 01445 Radebeul (DE).
HEER, Sabine [DE/DE]; Lindenaue Strasse 13, 01445

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



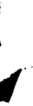
WO 01/22955 A3

(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND ANTIHISTAMINES

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND ANTIHISTAMINIKA

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one antihistamine such as e.g., azelastine and/or levocabastine, for simultaneous, sequential or separate application for the local treatment of allergies and respiratory tract diseases, e.g., allergic rhinitis (rhinoconjunctivitis).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinokonjunktivitis).



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/09391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/56 A61P11/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16 January 1997 (1997-01-16) claim 1 page 1, line 3-7	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1 May 1996 (1996-05-01) claims 1,3,4 page 3, line 23-27 page 4, line 12,13	1,2,4-8, 10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2001

Date of mailing of the international search report

21/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09391

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Inte 1 Aktenzeichen

PCT/EP 00/09391

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/56 A61P11/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16. Januar 1997 (1997-01-16) Anspruch 1 Seite 1, Zeile 3-7	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1. Mai 1996 (1996-05-01) Ansprüche 1, 3, 4 Seite 3, Zeile 23-27 Seite 4, Zeile 12, 13	1, 2, 4-8, 10-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. März 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09391

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22955 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

HEER, Sabine [DE/DE]; Lindenauer Strasse 13, 01445
Radebeul (DE). ENGEL, Jürgen [DE/DE]; Erlenweg 3,
63755 Alzenau (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09391-

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. September 2000 (26.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR,
KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
TR, UA, US, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 47 234.3 30. September 1999 (30.09.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): ASTA MEDICA AG [DE/DE]; An der Pikardie 10,
01277 Dresden (DE).

Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SZELENYI, Istvan
[DE/DE]; Händelstrasse 32, 90571 Schwaig (DE). MARX,
Degenhard [DE/DE]; Gradsteg 16, 01445 Radebeul (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMBINATION OF LOTEPREDNOL AND ANTIHISTAMINES

(54) Bezeichnung: NEUE KOMBINATION VON LOTEPREDNOL UND ANTIHISTAMINIKA

(57) Abstract: The invention relates to a novel combination of a soft steroid, especially loteprednol, and at least one antihistamine such as e.g., azelastine and/or levocabastine, for simultaneous, sequential or separate application for the local treatment of allergies and respiratory tract diseases, e.g., allergic rhinitis (rhinoconjunctivitis).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinokonjunktivitis).

WO 01/22955 A2

Neue Kombination von Loteprednol und Antihistaminika

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Soft-Steroid, insbesondere Loteprednol, und mindestens einem Antihistaminikum, wie z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, für die simultane, sequentielle oder separate Applikation bei der lokalen Behandlung von Allergien und Atemwegserkrankungen, beispielsweise der allergischen Rhinitis (Rhinokonjunktivitis).

Hintergrund der Erfindung

Weltweit nimmt die Anzahl der allergischen Erkrankungen stark zu. Studien haben ergeben, daß weltweit durchschnittlich 7,5 % aller Kinder und Jugendlichen an Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen kombiniert mit einer Augensymptomatik) leiden (Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC, Lancet, 351, 1225-1332, 1998). In westeuropäischen Ländern ist die Prävalenz mit ca. 14 % deutlich höher (Annesi-Maesano I. and Oryszczyn MP.: Rhinitis in adolescents, Results of the ISAAC survey, Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 38, 283-289, 1998; Norrman E., Nystrom L, Jonsson E and Stjernberg N: Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers, European Journal of Allergy and Clinical Immunology, 53, 28-35, 1998). Trotz intensiver Forschungsaktivitäten ist die Pathogenese der Rhinokonjunktivitis immer noch nicht vollständig geklärt. Auch wenn in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte in der medikamentösen Behandlung dieser Erkrankung erzielt wurden, ist die Therapie immer noch nicht zufriedenstellend. Die akuten Symptome (Juckreiz, Rötung, Schwellung, Nasen- bzw. Tränenfluß) der Rhinokonjunktivitis können u.a. mit Hilfe von Antihistaminika gut beherrscht werden. Jedoch haben sie kaum einen therapeutisch relevanten Einfluß auf die der Erkrankung zugrunde liegende und stets fortschreitende Entzündung. Oft wird die allergische Rhinitis (Rhinokonjunktivitis) sowohl von Patienten als auch vom Arzt als eine

Bagatellerkrankung angesehen und dementsprechend nur unzureichend behandelt. In der Folge kann es jedoch zu einem sog. Etagenwechsel kommen, d.h. aus der relativ harmlosen Rhinitis entwickelt sich eine sehr ernst zu nehmendes Asthma bronchiale. Aus diesem Grunde ist es unerlässlich, bereits die allergische Rhinokonjunktivitis ausreichend und intensiv zu behandeln. Nur dann können die Patienten beschwerdefrei leben und nur dann kann ein u.U. lebensbedrohlicher Etagenwechsel verhindert werden.

Häufig ist es für den behandelnden Arzt in Grenzfällen nicht mit letzter Sicherheit festzustellen, ob noch „nur“ eine Rhinokonjunktivitis oder bereits eine Atemwegserkrankung, wie Asthma bronchiale, vorliegt. Vorteilhaft ist, daß die erfindungsgemäße Kombination auch zur Behandlung von Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege eingesetzt werden kann.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können die Corticosteroide die der Rhinokonjunktivitis zugrunde liegende Entzündung am wirksamsten bekämpfen. Viele Patienten aber auch Ärzte setzen jedoch diese Medikamente wegen ihrer möglichen systemischen Nebenwirkungen (z.B. Wachstumsverlangsamung, Osteoporose) überhaupt nicht oder nur sehr zögernd, meistens erst in einer späten Phase der Erkrankung ein.

Loteprednol gehört zu den sog. "soft" Steroiden. Im Gegensatz zu anderen Corticosteroiden, die meistens erst in der Leber zu pharmakodynamisch inaktiven Metaboliten abgebaut werden, erfolgt bei den "soft" Steroiden die metabolische Inaktivierung zum Teil bereits an der Stelle ihrer Verabreichung (intranasal, oculär oder intrapulmonal). Infolge dieser partiellen lokalen Metabolisierung gelangt keine oder nur sehr wenige pharmakodynamisch aktive Substanz in den systemischen Blutkreislauf, so daß praktisch mit den steroidspezifischen Nebenwirkungen nicht zu rechnen ist. Loteprednol ist für die Therapie der allergischen Konjunktivitis und Uveitis bereits zugelassen.

Antihistaminika werden in der akuten Phase der allergischen Rhinokonjunktivitis zur Linderung der oft quälenden Symptome eingesetzt. Besonders vorteilhaft ist die topische Applikation dieser Medikamente, da dadurch hohe lokale Konzentrationen vom Wirkstoff aufgebaut werden können ohne mit nennenswerten Nebenwirkungen rechnen zu müssen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befinden sich zwei lokal verabreichbare Antihistaminika, Azelastin und Levocabastin auf dem Markt. Beide sind hochwirksam und sehr gut verträglich.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neue Kombination von einem Soft-Steroid und mindestens einem Antihistaminikum bei der Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen durch topische Verabreichung vorteilhaft ist. Die Verabreichung kann dabei simultan, sequentiell oder separat erfolgen. Die Erfindung dient der Verbesserung der Therapie von allergischer Rhinitis (Rhinokonjunktivitis). Das Antihistaminikum sorgt für die schnelle Beseitigung der akuten Symptome (z.B. Rötung, Juckreiz, Schwellung). Mit dem in der Kombination enthaltenen Corticosteroid kann die dem Krankheitsbild zugrunde liegenden Entzündung erfolgreich bekämpft werden.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednol Etabonat ein besonders geeignetes Soft-Steroid. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednol Etabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. DE 31 26 732, dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent Nr. JP-89 011 037 beschrieben.

Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent Nr. 37 86 174, dem korrespondierenden europäischen Patent Nr. EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden U.S.-Patent Nr. 4,710,495 beschrieben.

Azelastin und Levocabastin können auch in Form der pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden. Bevorzugt sind beispielsweise die Hydrochloride.

Durch die topische Verabreichung der Komponenten (Steroid und Antihistaminikum) können therapeutisch wirksame Konzentrationen bereits bei niedrigen Dosierungen erreicht werden. Die kombinatorische Gabe beider Substanzen (Antihistaminikum + Loteprednol) ermöglicht die Bekämpfung der lästigen Frühphasenreaktionen wie Juckreiz, Nasenfluß durch das Antihistaminikum und das Fortschreiten der Entzündung durch das Loteprednol. Außerdem wird dadurch die Gefahr des Auftretens von unerwünschten Wirkungen auf ein Minimum reduziert und somit ist eine bessere Compliance der Patienten zu erwarten.

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neue Kombination, in der ein Soft-Steroid (vorzugsweise Loteprednol) und ein Antihistaminikum (vorzugsweise Azelastin und/oder Levocabastin) gleichzeitig, hintereinander als Einzelsubstanzen oder als fixe Kombination topisch (intranasal oder intraoculär) gegeben werden. Durch diese Kombination kommt es nicht nur zu einem schnellen Wirkungseintritt, sondern auch zu einer hohen therapeutischen Wirksamkeit, die mit einer starken antientzündlichen Wirkung einhergeht. In einer vorteilhaften Ausführungsform liegt die wirksame Komponente dieser Kombination in Form einer fixen Kombination vor, wodurch die Anwendung für den Patienten einfacher ist, denn beide Wirkstoffe sind in ein und demselben Behälter enthalten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann das Antihistaminikum auch oral verabreicht werden.

Die vorgesehene Dosierung erfolgt zweimal täglich, wobei die Einzeldosis vom "soft" Steroid (Loteprednol) zwischen 10 und 500 µg, bevorzugt 50 und 200 µg, liegt. Die Dosis vom Antihistaminikum beträgt 50 - 500 µg, bevorzugt 100 - 200 µg. Die tatsächliche Dosis hängt vom allgemeinen Zustand der Patienten (Alter, Gewicht, etc.) und Schweregrad der Erkrankung ab.

Folgende pharmakologische Untersuchung wurde durchgeführt um die beschriebene Erfindung zu untermauern.

In vitro wurden Untersuchungen zur Beeinflussung der Freisetzung des proinflammatorischen Cytokins TNF α im 1:5 verdünnten Humanblut verschiedener Spender durchgeführt. Die Stimulation erfolgte mit Lipopolysaccharid (LPS) von *Salmonella abortus equi* (10 μ g/ml) über 24 h bei 37°C und 5% CO₂ im Brutschrank. Die Bestimmung der TNF α -Freisetzung erfolgte mit einem ELISA, aufgebaut aus Antikörpern der Fa. Pharmingen. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Hemmung der LPS-induzierten TNF α -Freisetzung angegeben und sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Wirkstoff	Konzentration [μ mol/l]	Hemmung der TNF α -Freisetzung
Azelastin	10	2 %
Loteprednol	0,001	1 %
	0,01	2 %
	0,03	8 %
Azelastrin + Loteprednol	10 + 0,001	12 %*
	10 + 0,01	18 %*
	10 + 0,03	22 %*

* signifikant ($p < 0.05$)

Werden das Antihistaminikum Azelastin oder das "soft" Steroid Loteprednol allein appliziert, bleibt die LPS-induzierte $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung praktisch unverändert. In der Anwesenheit von Azelastin (10 $\mu\text{mol/l}$) wird die $\text{TNF}\alpha$ -Freisetzung durch Loteprednol konzentrationsabhängig verstärkt gehemmt.

In vivo Untersuchungen wurden an jungen, mit einem Antigen (Extrakt aus *Ascaris suum*) aktiv sensibilisierten Hausschweinen durchgeführt. Drei Wochen später wurden sie einer Allergen-Provokation ausgesetzt, die durch intranasale Instillation des *Ascaris*-Extraktes erfolgte. Diese lokale intranasale Allergen-Provokation führt zu einem sehr starken Anstieg der nasalen Sekretion (Rhinorrhoe). Die Sekretmenge wurde gravimetrisch erfaßt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Wirkstoff	Dosis in $\mu\text{g/Nasenloch}$	Hemmung der nasalen Sekretion	Anzahl der Tiere
Azelastin	10	15 %	5
Loteprednol	20	8 %	5
Azelastin + Loteprednol	10 + 20	48 %*	5

* signifikant ($p < 0.05$)

Wenn das Antihistaminikum Azelastin oder das "soft" Steroid Loteprednol bei den Dosierungen 10 bzw. 20 $\mu\text{g/Nasenloch}$ verwendet wird, kommt es nur zu marginalen

Hemmungen der allergisch induzierten nasalen Hypersekretion. Wenn beide Wirkstoffe aber gleichzeitig gegeben werden, wird die Rhinorrhoe um 48 % (signifikant) reduziert.

Für die topische Anwendung können verschiedene pharmazeutische Formulierungen, z.B. Nasensprays, Nasentropfen und Augentropfen, in Frage kommen.

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine Kombination, in der ein Soft-Steroid, z.B. Loteprednol, und ein Antihistaminikum, z.B. Azelastin und/oder Levocabastin, gleichzeitig, als Einzelsubstanzen hintereinander oder als fixe Kombination verabreicht werden.

Aufgrund der Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes Azelastinhydrochlorid können Formulierungen mit diesem Wirkstoff vorzugsweise als Lösungen formuliert werden. Loteprednoletabonat ist dagegen praktisch wasserunlöslich und wird daher als wässrige Suspension formuliert. In einer Formulierung in der beide Wirkstoffe kombiniert werden, liegt demnach Azelastinhydrochlorid in Wasser gelöst und Loteprednoletabonat in Wasser suspendiert vor.

Neben den wirksamen Bestandteilen Antihistaminikum, z.B. Azelastinhydrochlorid, und Soft-Steroid, z.B. Loteprednoletabonat, können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen weitere Bestandteile wie Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Isotonisierungsmittel, Verdickungsmittel, Suspensionsstabilisatoren, Hilfstoffe zur pH-Wert-Einstellung, Puffersysteme und Netzmittel enthalten.

Zum Beispiel kommen als Konservierungsmittel in Frage: Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thiomersal, Methylparaben, Propylparaben, Sorbinsäure und deren Salze, Natriumedetat, Phenylethylalkohol, Chlohexidinhydrochlorid - acetat, - digluconat, Cetylpyridiniumchlorid,-bromid, Chlokresol, Phenylquecksilberacetat, Phenylquecksilbernitrat, Phenylquecksilberborat, Phenoxyethanol.

Für die Konservierung wird vorzugsweise eine Kombination aus Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid verwendet. Natriumedetat wird dabei in Konzentrationen von 0,05 - 0,1% und Benzalkoniumchlorid in Konzentrationen von 0,005 - 0,05 % eingesetzt. Auch eine Kombination aus Natriumedetat, Benzalkoniumchlorid und Phenylethylalkohol wird bevorzugt eingesetzt.

Geeignete Hilfsstoffe zur Einstellung der Isotonie der Formulierungen sind beispielsweise: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Mannitol, Glucose, Sorbitol, Glycerol, Propylenglycol. Im Allgemeinen werden diese Hilfsstoffe in Konzentrationen von 0,1 bis 10% eingesetzt.

Die Formulierungen der Erfindung können ebenfalls geeignete Puffersysteme oder andere Hilfsstoffe zur pH-Einstellung beeinhaltend um einen pH-Wert einzustellen und aufrechtzuerhalten in der Größenordnung von 4 -8, vorzugsweise von 5 bis 7,5. Geeignete Puffersysteme sind Citrat, Phosphat, Tromethamol, Glycin, Borat, Acetat. Diese Puffersysteme können hergestellt werden aus Substanzen wie, Citronensäure, Mononatriumphosphat, Dinatriumphosphat, Glycin, Borsäure, Natriumtertaborat, Essigsäure, Natriumacetat.

Es können ebenfalls weitere Hilfsstoffe zur pH-Einstellung verwendet werden wie Salzsäure oder Natriumhydroxid.

Um eine stabile wässrige Suspension mit dem wasserunlöslichen Wirkstoff Loteprednolatabonat herzustellen sind weiterhin geeignete Suspensionsstabilisatoren sowie geeignete Netzmittel erforderlich, um den suspendierten Wirkstoff in geeigneter Weise zu dispergieren und zu stabilisieren.

Als Suspensionstabilisatoren kommen wasserlösliche oder teilweise wasserlösliche Polymere in Frage: dazu gehören beispielsweise Methylcellulose (MC), Natriumcarboxymethylcellulose (Na-CMC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Polyvinylalkohol (PVAL), Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Gellan Gum (Gelrite®) Aluminiumoxydhydrat (Unemul®) Dextrine, Cyclodextrine

sowie Mischungen aus Mikrokristalliner Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 501®, Avicel RC 581®, Avicel RC 591®, Avicel CL 611®).

Diese Substanzen können gleichzeitig als Verdickungsmittel dienen um die Viskosität zu erhöhen und dadurch den Kontakt der Wirkstoffe mit dem Gewebe am Applikationsort zu verlängern.

Als Netzmittel für die Formulierungen kommen in Frage: Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Tyloxapol, verschiedene Polysorbate (Tween ®) sowie weitere polyoxyethylierte Substanzen und Poloxamere.

Beispiele:

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1:

Nasenspray mit Azelastinhydrochlorid (0,1%)

Azelastinhydrochlorid	0,1000 g
Hydroxypropylmethylcellulose	0,1000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0125 g
Natriumhydroxid	q.s. ph 6,0
Sorbitol Lösung 70%	6,6666 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Herstellung der Lösung:

In einem geeigneten Rührwerksbehälter ca. 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen. Darin den Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumedetat, Benzalkoniumchlorid und Sorbitollösung nacheinander zugeben und unter Rühren

auflösen. Die entstandene Lösung mit gereinigtem Wasser auf ein Volumen von 49,5 Liter auffüllen. Den pH-Wert der Lösung mit 1N Natronlauge auf pH 6,0 einstellen. Mit gereinigtem Wasser auf das Endvolumen von 50,0 Liter auffüllen und Rühren. Die Lösung durch ein geeignetes Filter filtrieren und in Flaschen abfüllen, welche anschließend mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

Beispiel 2:**Nasenspray-Suspension mit Loteprednoletabonat (1%)**

Loteprednoletabonat	1,0000 g
Avicel RC 591	1,1000 g
Polysorbat 80	0,1000 g
Sorbitol-Lösung 70%	6,0000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0200 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Herstellung:

In einem geeigneten Rührwerksbehälter mit Homogenisiereinrichtung 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen und darin Avicel RC 591 hochtourig einhomogenisieren. Danach nacheinander die Stoffe Polysorbat 80, Sorbitol-Lösung, Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid unter Rühren auflösen. Anschließend den Wirkstoff Loteprednoletabonat hochtourig einhomogenisieren, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Danach auf das Endvolumen von 50 Liter mit gereinigtem Wasser auffüllen und weiter homogenisieren. Anschließend die Suspension evakuieren um die entstandenen Luftblasen zu entfernen. Die entstandene Suspension wird anschließend in Flaschen abgefüllt, welche danach mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

Beispiel 3:

Nasenspray mit Loteprednoletabonat (1%, suspendiert) und Azelastinhydrochlorid (0,1%, gelöst)

Loteprednoletabonat	1,0000 g
Azelastinhydrochlorid	0,1000 g
Avicel RC 591	1,1000 g
Polysorbat 80	0,1000 g
Sorbitol-Lösung 70%	6,0000 g
Natriumedetat	0,0500 g
Benzalkoniumchlorid	0,0200 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml

Herstellung:

In einem geeigneten Rührwerksbehälter mit Homogenisiereinrichtung 45 kg gereinigtes Wasser vorlegen und darin Avicel RC 591 hochtourig einhomogenisieren. Danach nacheinander den Wirkstoff Azelastinhydrochlorid sowie die Hilfsstoffe Polysorbat 80, Sorbitol-Lösung, Natriumedetat und Benzalkoniumchlorid unter Rühren auflösen.

Anschließend den Wirkstoff Loteprednoletabonat hochtourig einhomogenisieren, bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Danach auf das Endvolumen von 50 Liter mit gereinigtem Wasser auffüllen und weiter homogenisieren. Anschließend die Suspension evakuieren um die entstandenen Luftblasen zu entfernen.

Die entstandene Suspension wird anschließend in Flaschen abgefüllt, welche danach mit einer geeigneten Nasenspraypumpe versehen werden.

Patentansprüche :

1. Gemisch, umfassend ein Soft-Steroid und mindestens ein Antihistaminikum in fixer oder freier Kombination.
2. Gemisch nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antihistaminikum um ein topisch verabreichbares Antihistaminikum handelt.
3. Gemisch nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antihistaminikum um Azelastin und/oder Levocabastin handelt.
4. Gemisch nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon handelt.
5. Gemisch nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Soft-Steroid um Loteprednol Etabonat handelt.
6. Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen der unteren und/oder oberen Atemwege und/oder zur Behandlung von Allergien, enthaltend als Wirkstoffe ein Soft-Steroid und mindestens ein topisch verabreichbares Antihistaminikum in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es gleichzeitig, nacheinander oder unabhängig voneinander intranasal oder intraoculär verabreicht werden kann.
8. Arzneimittel nach den Ansprüchen 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um eine inhalierbare flüssige oder feste Zubereitung handelt.

9. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antihistaminikum auch oral verabreicht werden kann.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien, enthaltend als Wirkstoffe ein Soft-Steroid und mindestens ein Antihistaminikum, dadurch gekennzeichnet, daß man das Soft-Steroid und den oder die Antihistaminika einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.

11. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien.

12. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischer Rhinitis und Rhinokonjunktivitis.

13. Verwendung der fixen oder freien Kombination von einem Soft-Steroid und einem Antihistaminikum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Rhinorrhoe.

17

18

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTA MEDICA AG
Patentabteilung
Meissner Strasse 35
01445 Radebeul
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

11. Nov. 2000

Patente

Date of mailing (day/month/year) 20 November 2000 (20.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba	International application No. PCT/EP00/09391

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

ASTA MEDICA AG (for all designated States except US)
SZELENYI, Istvan et al (for US)

International filing date : 26 September 2000 (26.09.00)
Priority date(s) claimed : 30 September 1999 (30.09.99)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 08 November 2000 (08.11.00)
List of designated Offices :

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX,
NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, YU, ZA

Bearbeiter: *fer*
Abgabe: *fer*
USPAT: *fer*
Eintrag: *fer*
Erledigung: *fer*
Rechnung: *fer*
Post: *fer*
Akts anlegen: *fer*

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☐ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Cornettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Ingrid Aulich

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTA MEDICA AG
Patentabteilung
Meissner Strasse 35
01445 Radebeul
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN
Patente
Patente

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2001 (16.02.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba	
International application No. PCT/EP00/09391	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant ASTA MEDICA AG et al	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00) Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
30 Sept 1999 (30.09.99)	199 47 234.3	DE	08 Nove 2000 (08.11.00)

Bearbeiter: *Be*
Ablage:
URANUS:
Erfinder: *Bitte Sachver. d. Bsp. prüfen*
Erfeldigung: x
Rechnung:
Frist:
Akte anlegen:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Peggy Steunenberger Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)WUESTHOFF & WUESTHOFF
PATENT- UND RECHTSANWÄLTEWUESTHOFF & WUESTHOFF
Schweigerstrasse 2
81541 München
ALLEMAGNE

To:

Date of mailing (day/month/year)
28 January 2002 (28.01.02)Applicant's or agent's file reference
PCT99/18PHInternational application No.
PCT/EP00/09391

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
26 September 2000 (26.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ASTA MEDICA AG
An der Pikardie 10
01277 Dresden
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VIATRIS GMBH & CO. KG
Weismüllerstrasse 45
60314 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KONIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

95 / 67
Ma.

WO 01/22955
PCT/EP00/09391

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTA MEDICA AG
Patentabteilung
Meissner Strasse 35
01445 Radebeul
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

Patente

Date of mailing (day/month/year) 05 April 2001 (05.04.01)		
Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP00/09391	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
Applicant ASTA MEDICA AG et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DZ, EA, EE, EP, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 05 April 2001 (05.04.01) under No. WO 01/22955

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

11

Continuation of Form PCT/IB/308

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

Date of mailing (day/month/year) 05 April 2001 (05.04.01)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba	International application No. PCT/EP00/09391
<p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p>	

Droble

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTA MEDICA AG
Patentabteilung
Meissner Strasse 35
01445 Radebeul
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

Patente

Date of mailing (day/month/year) 11 June 2001 (11.06.01)		
Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba ✓		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP00/09391	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	
Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)		
Applicant ASTA MEDICA AG et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : AU, BG, CA, CN, CZ, IL, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
National : BR, BY, DZ, EE, GE, HR, HU, ID, IN, IS, KG, KZ, LT, LV, MK, MX, SG, SI, TR, UA, UZ, YU, ZA

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Olivia TEFY
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.
IPEA/ EPA

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten
alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 99/18 PH Ba
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09391	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26.09.2000	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 30.09.1999
Bezeichnung der Erfindung Neue Kombination von Loteprednol und Antihistaminika		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) ASTA Medica AG An der Pikardie 10 01277 Dresden Deutschland		Telefonnr.: 0351 / 834 1453 Telefaxnr.: 0351 / 834 1945 Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) SZELENYI, Istvan Händelstr. 32 90571 Schwaig Deutschland		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) MARX, Degenhard Gradsteg 16 01445 Radebeul Deutschland		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

HEER, Sabine
Lindenauer Str. 13
01445 Radebeul
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

ENGEL, Jürgen
Erlenweg 3
63755 Alzenau
Deutschland

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):



Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFTDie folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreterund ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

ASTA Medica AG
Patentabteilung
Meißner Str. 35
01445 Radebeul

Deutschland

Telefonnr.:

0351 / 834 1453

Telefaxnr.:

0351 / 834 1945

Fernschreibnr.:

**Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.**Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG****Erklärung betreffend Änderungen:***

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassungder Beschreibung ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34der Patentansprüche ☒ in der ursprünglich eingereichten Fassung☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
(ggf. zusammen mit Begleitschreiben)☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung:deutsch..... ;☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- | | | |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auführen) | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

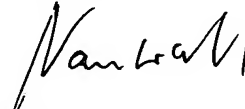
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht | 5. <input type="checkbox"/> Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 6. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln auführen): |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

ASTA Medica Aktiengesellschaft

Dr. Bachmann
AV 39088Nauwald
AV 34312

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von
BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab
Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde
entsprechend unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach
Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

101089436

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

RECEIVED

DEC 05 2002

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference PCT99/18PH	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09391	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/56,		
Applicant VIATRIS GMBH & CO. KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 February 2001 (21.02.01)	Date of completion of this report 29 January 2002 (29.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

RECEIVED
JAN 15 1964
U.S. DEPT. OF JUSTICE



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09391

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-11, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-11, filed with the letter of 29 October 2001 (29.10.2001),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

C

(1)

Y. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1(a) Reference is made to the following documents:

D1: WO 97/01337

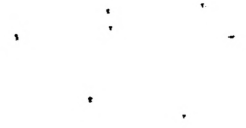
D2: EP-A-0 709 099.

1(b) The following document (D3) was cited by the applicant, in the description. The numbering will be retained throughout the proceedings.

D1: EP 0 334 853.

2(a) The subject matter of Claim 1 relates to a mixture containing loteprednol (LPN) and at least one antihistamine (AntiH).

D1 relates to a formulation for nasal sprays or nasal drops (Claim 1), for the treatment of allergic rhinitis - see page 1, paragraph 1, containing a topical AntiH such as, for example, beclomethasone, flunisolide, dexamethasone or budesonide. Because of the poor water-solubility of corticosteroids, the formulation is normally a suspension - see page 5, line 8 - or an emulsion with the aid of a solubilising agent (page 6, line 7). D1 makes no reference to the use of LPN.



D2 describes an aqueous nasal suspension (Claims 1, 3 and 4), containing a steroid (S) such as LPN and an AntiH for the treatment of allergic rhinitis - see page 4, lines 10-15. However, there are **neither embodiments nor any specific references in the text** to indicate a combined use of LPN with an AntiH. D2 does not mention the use of levocabastine, azelastine or azatadine.

D3 describes "soft steroids", such as loteprednol derivatives (see Example 13), which have fewer side effects (see page 22, lines 45-57) because they are characterised by a lower level of systemic activity and which are used for the treatment of respiratory diseases and allergic conditions such as bronchial asthma. However, D3 makes **no reference to LPN per se, or to its pharmaceutically compatible esters, and its use in a composition with an AntiH.**

For the reasons set out above, **Claim 1 is novel** within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).

- 2(b) The subject matter of the dependent Claims 2-5 is novel within the meaning of PCT Article 33(2), since Claim 1 is novel.
- 2(c) The subject matter of the independent Claim 5 relates to a pharmaceutical containing LPN and at least one antihistamine (AntiH), for the treatment of **diseases of the respiratory tract and/or of allergies.**

/...



Since D1 does not refer to LPN and D2 does not specifically describe a combination of LPN with an AntiH, the independent **Claim 5** is **novel** within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).

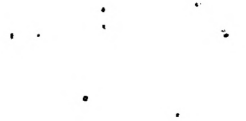
- 2(d) For the same reason, **Claims 6-8** likewise are **novel**, since they are dependent on Claim 5.
- 2(e) The independent **Claim 9** relates to a method for the production of a pharmaceutical containing LPN and an AntiH for the treatment of diseases of the respiratory tract and/or allergies. Since D1 and D2 do not disclose said pharmaceutical and its production, the claimed method is **novel** within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).
- 2(f) **Claims 10 and 11** relate to the use of the combination of LPN and an AntiH for the treatment of respiratory diseases and allergic rhinitis.

Since D1 does not refer to LPN and D2 does not specifically describe a combination of LPN with an AntiH, the independent **Claims 10 and 11** are novel within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).

- 3 D1, considered to be the closest prior art in respect of Claims 1-11, discloses a composition for the treatment of allergic rhinitis - see page 1, paragraph 1 - comprising a combination of a steroid (S) with an AntiH.

The difference lies in the fact that the steroid of D1 is a conventional corticosteroid such as, for

/...



example, beclomethasone, flunisolide, dexamethasone and budesonide, whereas that of the present application is LPN, which produces fewer side effects.

The problem addressed by the present application can thus be seen to be that of obtaining a mixture for the treatment of allergic rhinitis with fewer systemic side effects. The solution proposed in the present application, which lies in the use of LPN, can be considered to be inventive because, although D3 describes LPN derivatives which are already known as "soft steroids" and have a similar area of useful application, **there is no suggestion that LPN per se, or its pharmaceutically compatible esters, such as for example LPN etabonate, are characterised by the same therapeutic effects.**

The person skilled in the art could only arrive at the solution of using said claimed LPNs by way of an inventive step. The independent Claims 1 (mixture), 5 (pharmaceutical), 9 (methods of production), 10 and 11 (use) and their dependent claims **therefore involve an inventive step.**

- 4 Pursuant to PCT Article 5, the description should have cited D1 and D2 and briefly outlined the relevant prior art disclosed therein. The application should have clearly set out in the description those features of the subject matter of the independent Claims 1, 5 and 9-11 that are already known from D1 and D2.

/...



.

.

.

.

.

.

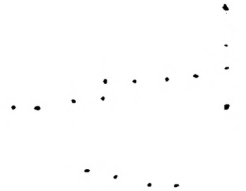
.

.

.

- 5(a) The term "soft" steroid is defined in the description - see page 2, paragraph 4 - but is nevertheless unclear. The applicant is invited to define the term more fully by reference to the specialist literature.
- 5(b) The IPEA can find no support for Claims 1-2, 5-7 and 9-11 in the description. The applicant is invited to provide such support. If this were not possible, the description should be brought into line with the claims (PCT Article 6).
- 5(c) In order to facilitate examination of the amended application, the applicant is invited to clearly mark the amendments made, regardless of whether these are additions, substitutions or deletions, and to indicate those passages of the original application which are supported by said amendments (PCT Rule 66.8).

Where appropriate, said information can be supplied in hand-written form on copies of the relevant parts of the original application.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WUESTHOFF & WUESTHOFF
Schweigerstrasse 2
81541 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 28 January 2002 (28.01.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PCT99/18PH	
International application No. PCT/EP00/09391	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ASTA MEDICA AG
An der Pikardie 10
01277 Dresden
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VIATRIS GMBH & CO. KG
Weismüllerstrasse 45
60314 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 June 2001 (11.06.01)	
International application No. PCT/EP00/09391	Applicant's or agent's file reference 99/18 PH Ba
International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
Applicant SZELENYI, Istvan et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 February 2001 (21.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Olivia TEFY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WUESTHOFF & WUESTHOFF
Schweigerstrasse 2
81541 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 10 October 2001 (10.10.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference N-5880(PCT99/18PH)	
International application No. PCT/EP00/09391	International filing date (day/month/year) 26 September 2000 (26.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WUESTHOFF & WUESTHOFF
Schweigerstrasse 2
81541 München
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

49 89 62 18 00 0

Facsimile No.

49 89 62 18 00 15

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Appointment of agent.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 31 JAN 2002

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 09/18 PH Ba	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09391	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/56		

Anmelder

~~ASTA MEDICA AG et al.~~



Jiatris GNBH & Co. KG

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Luangkhot, N Tel. Nr. +49 89 2399 7857 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-11 eingegangen am 29/10/2001 mit Schreiben vom 29/10/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☒ Ansprüche, Nr.: 12,13
- ☐ Zeichnungen, Blatt:



5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	

- 2. Unterlagen und Erklärungen**
siehe Beiblatt



Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1a) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 01337

D2: EP-A-0 709 099

1b) Das folgende Dokument D3 wurde von der Anmelderin in der Beschreibung zitiert. Die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten.

D3: EP 0334 853

2a) Der Gegenstand des Anspruchs 1 bezieht sich auf ein Gemisch, das Loteprednol (LPN) und mindestens ein Antihistaminikum (AntiH) enthält.

D1 betrifft eine Formulierung für Nasensprays oder -tropfen (Anspruch 1) für die Behandlung von allergischer Rhinitis (S.1 §1), enthaltend ein topisches AntiH wie z.B. Levocabastin, Azelastin oder Azatadin, und ein topisches Nasensteroid wie z.B. Beclomethason, Flunisolid, Dexamethason oder Budesonid. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit von Kortikosteroiden ist die Formulierung üblicherweise eine Suspension (S.5, Z. 8) oder mit Hilfe eines Lösevermittlers eine Emulsion (S.6, Z.7). **D1 erwähnt nicht die Verwendung von LPN.**

D2 beschreibt eine wäßrige Nasensuspension (Ansprüche 1, 3 und 4), enthaltend ein S wie LPN und ein AntiH für die Behandlung von allergischer Rhinitis (S.4, Z. 10-15). Jedoch gibt es **weder Ausführungsbeispiele noch konkrete Textstellen**, die eine kombinierte Verwendung von LPN mit einem AntiH andeuten. D2 erwähnt nicht die Verwendung von Levocabastin, Azelastin oder Azatadin.



D3 beschreibt 'Soft Steroiden' wie Loteprednol-Derivate (siehe Beispiel 13), die aufgrund der geringeren systemischen Aktivität weniger Nebenwirkung (siehe S.22 Z.45-57) aufweisen und als Tropfen oder Nasensprays (siehe S.23 Z.2) zur Behandlung von Respirationserkrankungen und allergischen Zuständen wie Bronchialasthma eingesetzt werden. Jedoch erwähnt D3 **nicht LPN per se oder seine pharmazeutisch verträgliche Ester und seine Verwendung in einer Zusammensetzung mit einem AntiH.**

Aufgrund des obengenannten Tatbestands ist **Anspruch 1 neu** im Sinne von Art. 33(1) und (2) PCT.

2b) Der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 2-5 ist im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu, weil Anspruch 1 neu ist.

2c) Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 5 bezieht sich auf ein Arzneimittel, das LPN und mindestens ein Antihistaminikum (AntiH) enthält, zur Behandlung von **Erkrankungen der Atemwege und/oder von Allergien.**

Da D1 nicht LPN erwähnt und D2 nicht konkret eine Kombination auf LPN mit einem AntiH beschreibt, ist der unabhängige **Anspruch 5 neu** im Sinne vom Art. 33(1) und (2) PCT.

2d) Aus dem selben Grund sind auch die von Anspruch 5 abhängigen **Ansprüche 6-8 neu.**

2e) Der unabhängige **Anspruch 9** bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das LPN und ein AntiH enthält, zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien. Da das Arzneimittel und dessen Herstellung aus D1-D2 nicht bekannt sind, ist das beanspruchte Verfahren **neu** im Sinne vom Art. 33(1) und (2) PCT.

2f) Ansprüche 10 bzw. 11 beziehen sich auf die Verwendung der Kombination vom LPN und ein AntiH zur Behandlung von Atemwegserkrankungen bzw.

allergischer Rhinitis.

Da D1 nicht LPN erwähnt und D2 nicht konkret eine Kombination auf LPN mit einem AntiH beschreibt, sind die unabhängigen **Ansprüche 10 und 11 neu** im Sinne vom Art. 33(1) und (2) PCT.

- 3) D1, das als nächstliegender Stand der Technik für Ansprüche 1-11 angesehen wird, offenbart eine Zusammensetzung zur Behandlung von allergischer Rhinitis (S.1 §1), die aus einer Kombination von einem Steroid (S) mit einem AntiH besteht.

Der Unterschied liegt daran, daß es sich beim Steroid vom D1 um die herkömmlichen Kortikosteroide wie z.B. Beclomethason, Flunisolid, Dexamethason oder Budesonid handelt, während das von der vorliegenden Anmeldung LPN ist, dessen Effekt geringere Nebenwirkungen aufweist.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden: Wie kann man ein Gemisch zur Behandlung von allergischer Rhinitis mit weniger systemischen Nebenwirkungen erhalten? Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung, die aus der Verwendung von LPN besteht, kann als erfinderisch betrachtet werden, denn obwohl D3 LPN-Derivate beschreibt, welche bereits als 'Soft Steroide' bekannt sind und im gleichen Einsatzgebiet verwendet werden, **gibt es keinen Hinweis, daß LPN per se oder seine pharmazeutisch verträglichen Ester wie z.B. LPN Etabonat die gleichen therapeutischen Wirkungen besitzen.**

Der Fachmann muß erfinderisch tätig werden, um zu der Lösung zu gelangen, diese beanspruchten LPNs zu verwenden. Unabhängige Ansprüche 1 (Gemisch), 5 (Arzneimittel), 9 (Herstellungsverfahren), 10 und 11 (Verwendung) und deren abhängige Ansprüche **beruhen somit auf einer erfinderischen Tätigkeit.**



- 4) Um die Erfordernisse des Artikels 5 PCT zu erfüllen, sind in der Beschreibung die Dokumente D1 und D2 zu nennen; ihr einschlägiger Inhalt sollte kurz umrissen werden. Der Anmelder sollte in der Beschreibung klar zum Ausdruck bringen, welche Merkmale des Gegenstandes der unabhängigen Ansprüche 1, 5, 9-11 aus D1 und D2 schon bekannt sind.
- 5a) Der Begriff "Soft"-Steroide ist trotz Erklärung in der Beschreibung (S.2 §4) unklar. Der Anmelder ist gebeten, mit Hilfe eines Hinweis aus einem Fachbuch ausführlicher den Begriff zu erklären.
- 5b) Die IPEA kann die Grundlage der Ansprüche 1-2, 5-7, 9-11 in der Beschreibung nicht finden. Der Anmelder ist gebeten, dieser anzugeben. Falls diese Grundlage fehlt, ist die Beschreibung an diese Ansprüche anzupassen (Art.6 PCT).
- 5c) Um die Prüfung von geänderten Anmeldungsunterlagen zu erleichtern, wird der Anmelder gebeten, die durchgeführten Änderungen, unabhängig davon, ob es sich um Änderungen durch Hinzufügen, Ersetzen oder Streichen handelt, deutlich aufzuzeigen und anzugeben, auf welche Stellen in der ursprünglich eingereichten Anmeldung sich diese Änderungen stützen (R. 66(8) PCT).
Gegebenenfalls können diese Angaben in handschriftlicher Form auf Kopien der betreffenden Teile der ursprünglichen Anmeldung erfolgen.



PCT/EP00/09391

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Gemisch, umfassend Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon und mindestens ein Antihistaminikum.
2. Gemisch nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antikistaiminkum um ein topisch verabreichbares Antihistaminikum handelt.
3. Gemisch nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Antikistaminikum um Azelastin und/oder Levocabastin handelt.
4. Gemisch nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem pharmazeutisch verträglichen Ester um Loteprednol Etabonat handelt.
5. Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen der unteren und/oder oberen Atemwege und/oder zur Behandlung von Allergien, enthaltend als Wirkstoffe Loteprednol und mindestens ein topisch verabreichbares Antihistaminikum, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, zur simultanen, sequenziellen oder separaten Verabreichung.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es gleichzeitig, nacheinander oder unabhängig voneinander intranasal oder intraoculär verabreicht werden kann.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine inhalierbare flüssige oder feste Zubereitung handelt.



8. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Antihistaminikum auch oral verabreicht werden kann.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien, enthaltend als Wirkstoffe Loteprednol oder einen pharmazeutisch verträglichen Ester davon und mindestens ein Antihistaminikum, dadurch gekennzeichnet, daß man das Loteprednol oder dessen pharmazeutisch verträglichen Ester und den oder die Antihistaminika einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.
10. Verwendung einer Kombination von Loteprednol oder einem pharmazeutisch verträglichen Ester davon und einem Antihistaminikum zur simultanen, sequenziellen oder separaten Verabreichung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen und/oder Allergien.
11. Verwendung einer Kombination von Loteprednol oder einem pharmazeutisch verträglichen Ester davon und einem Antihistaminikum zur simultanen, sequenziellen oder separaten Verabreichung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischer Rhinitis und Rhinokonjunktivitis.



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWES**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 99/18 PH Ba	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 09391	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1999
Anmelder ASTA MEDICA AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/56 A61P11/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16. Januar 1997 (1997-01-16) Anspruch 1 Seite 1, Zeile 3-7 ---	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1. Mai 1996 (1996-05-01) Ansprüche 1, 3, 4 Seite 3, Zeile 23-27 Seite 4, Zeile 12, 13 -----	1, 2, 4-8, 10-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 15. März 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 21/03/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Peeters, J



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 00/09391

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
<hr/>					
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996
<hr/>					

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 99/18 PH Ba	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/09391	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/09/1999
Anmelder ASTA MEDICA AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/56 A61P11/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 01337 A (MCNEIL-PPC) 16. Januar 1997 (1997-01-16) Anspruch 1 Seite 1, Zeile 3-7 ---	1-3, 6-8, 10-12
X	EP 0 709 099 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 1. Mai 1996 (1996-05-01) Ansprüche 1, 3, 4 Seite 3, Zeile 23-27 Seite 4, Zeile 12, 13 -----	1, 2, 4-8, 10-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/03/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP00/09391

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9701337	A	16-01-1997	AU	6392496 A	30-01-1997
<hr/>					
EP 709099	A	01-05-1996	AU	3290595 A	18-04-1996
			CA	2159288 A	29-03-1996
			JP	8151332 A	11-06-1996
<hr/>					

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 00 / 09391

Internationales Aktenzeichen

(26. 09. 2000)

26 SEP 2000

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 99/18 PH Ba

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue Kombination von Loteprednol und Antihistaminika

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

ASTA Medica AG
An der Pikardie 10
01277 Dresden

Deutschland

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:
0351 834 1453

Telefaxnr.:
0351 834 1945

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SZELENYI, Istvan
Händlerstraße 32
90571 Schwaig

Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

ASTA Medica AG
Patentabteilung
Meißner Straße 35
01445 Radebeul, Deutschland

Telefonnr.:
0351 834 1453

Telefaxnr.:
0351 834 1945

Fernschreibnr.:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Blatt Nr. ... 2 ...

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>MARX, Degenhard Gradsteg 16 01445 Radebeul Deutschland</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>HEER, Sabine Lindenauer Straße 13 01445 Radebeul Deutschland</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>ENGEL, Jürgen Erlenweg 3 63755 Alzenau Deutschland</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angehen)


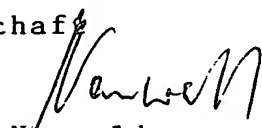
Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angehen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia |
| <input type="checkbox"/> AG Antigua und Barbuda | <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka |
| <input type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input type="checkbox"/> MA Marokko |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input type="checkbox"/> BZ Belize | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input type="checkbox"/> MZ Mosambik |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DM Dominica | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algerien | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Blatt Nr. ...4...

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH <input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 3.0 SEP 1999 (30.09.1999)	199 47 234.3	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
<input type="checkbox"/> Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)				
<i>* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.</i>				
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE				
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):		
ISA/ EPA		Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)
Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE				
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: Antrag : 4 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 11 Ansprüche : 2 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : Sequenzprotokollteil der Beschreibung : Blattzahl insgesamt : 18		Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei: 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung 2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift 5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: (1) 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material 8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form 9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten):		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch		
Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS				
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.				
ASTA Medica Aktiengesellschaft  Dr. Bachmann AV 39088				
 Nauwald AV 34312				

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 26 SEP 2000 (26. 09. 2000)	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA/	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.
 - (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
 - (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
 - (iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
 - (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.
 - (vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.
 - (vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für den/das die frühere Anmeldung erfolgte.
2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.
3. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

PCT/EP 00/09391
99/18 PH/Ba
ASTA Medica AG

Fortsetzung zu Feld IX Unterschrift der Anmelder (nur für USA)

Prof. Istvan Szelenyi

Dr. Degenhard Marx

Sabine Heer

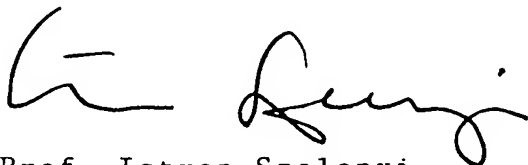
Prof. Jürgen Engel

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." [Nummer des Feldes angeben] und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:
- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.
 - (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
 - (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
 - (iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
 - (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat," oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.
 - (vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.
 - (vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für den/das die frühere Anmeldung erfolgte.
2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.
3. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

PCT/EP 00/09391
99/18 PH/Ba
ASTA Medica AG

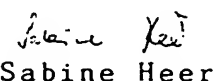
Fortsetzung zu Feld IX Unterschrift der Anmelder (nur für USA)



Prof. Istvan Szelenyi



Dr. Degenhard Marx



Sabine Heer

Prof. Jürgen Engel

